

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 甲第 2573 号 氏名 八重樫 貴紀
論文審査担当者 主査 山岸 正和
副査 井上 啓
竹村 博文

学位請求論文

題 名 Short-term Rapid Atrial Pacing Alters the Gene Expression Profile of Rat Liver:
Cardiohepatic Interaction in Atrial Fibrillation

(短時間の高頻度心房刺激はラット肝臓の遺伝子発現プロファイルを変化させる：
心房細動における心肝連関)

掲載雑誌名 Heart Rhythm 平成 28 年 掲載予定

【背景と目的】心房細動は脳梗塞の発生率を約 5 倍増加させることが知られている。しかし、凝固関連分子の主要産生臓器である肝臓と心房細動との関連については不明である。

【方法】まず、当教室で肝生検を行った非アルコール性脂肪性肝炎症例から心房細動例と背景をマッチさせた洞調律例を抽出し、肝組織の遺伝子発現を比較検討した。次に SD ラットの右房内へ電極を挿入し、1,200 回/分の高頻度心房刺激を 12 時間行い心房細動疑似モデルを作成した。これらのラットの肝臓・末梢血球・左房・脾臓について遺伝子発現を非刺激群と比較検討し、肝臓については免疫組織学的検討も行った。

【結果】ヒトの心房細動群と洞調律群の間で肝臓における遺伝子発現プロファイルは有意に変化していた。同様に、高頻度心房刺激ラットにおいても非刺激群と比較して肝臓遺伝子発現プロファイルの変化を認めた。また高頻度心房刺激により肝臓において Fibrinogen、Prothrombin、凝固第 X 因子、Antithrombin III の発現が亢進した。高頻度心房刺激ラットの末梢血球中にて IL-6 mRNA 発現亢進を認め、肝臓内では MCP-1 mRNA 発現亢進とともに CD11b 陽性単核球細胞が増加し、その結果として肝細胞核内における STAT3 のリン酸化が生じていた。IL-6 中和抗体の前投与により、高頻度心房刺激で生じる肝臓内 STAT3 のリン酸化が阻害され、Fibrinogen 産生が抑制された。

【考察】今回の研究では、心房高頻度興奮により遠隔臓器である肝臓の遺伝子発現プロファイルが変化することが明らかとなった。特に肝臓における Fibrinogen 産生亢進の機序として、肝臓内からの MCP-1 発現増加に伴い単球／マクロファージが肝臓内へ遊走し、放出された IL-6 が肝細胞に作用し STAT3 のリン酸化を来とし、Fibrinogen 産生が亢進する機序が示唆された。

【結論】発作性心房細動疑似モデルである高頻度心房刺激ラットモデルにおいて、肝臓の遺伝子発現プロファイルは有意に変化し、特に凝固因子の発現亢進を認めた。高頻度心房刺激による肝臓の Fibrinogen 産生亢進機序の一部は、末梢血および肝臓内での IL-6/STAT3 経路の活性化を介していた。

本研究は心房細動において心肝連関が存在することを基礎的に明らかにした初の報告であり、学位に値するものと評価された。